Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Auswirkungen des Gewebeklebers Histoacryl auf Mittel- und Innenohrstrukturen beim Meerschweinchen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dr. med. FRIEDRICH SCHMETZER
aus Ulm

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543928_0131

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Auswirkungen des Gewebeklebers Histoacryl auf Mittel- und Innenohrstrukturen beim Meerschweinchen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dr. med. FRIEDRICH SCHMETZER
aus Ulm

1983

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Steinbach
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG DER MITTELOHRCHIRURGIE	2
3.	KLINISCHER EINSATZ DER GEWEBEKLEBER	3
4.	CYANOACRYLATE	5
4.1.	Lagerung	6
4.2.	Anwendung	6
4.3.	Forderungen an das Butyl-2-Cyanoacrylat	7
4.4.	Verhalten im Gewebe	7
4.5.	Mikrobiologisches Verhalten	8
4.6.	Thermisches Verhalten	9
5.	PATHOPHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE	10
5.1.	Die granulomatöse Reaktion	10
5.2.	Die granulierende Reaktion	10
5.3.	Granulome vom Fremdkörpertyp	11
5.4.	Riesenzellen	11
5.5.	Fremdkörpergranulom	12
5.6.	Thermische Schäden	12
6.	ABBAU UND REAKTIONEN AUF BUTYL-2-CYANOACRYLAT	15
7.	EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	21
7.1.	Auswahl und Vorbereitung der Versuchstiere	21

Seite

7.2. Narkosetechnik 21
7.3. Operationstechnik 22
7.4. Histologische Technik 24

8. ERGEBNISSE 25

9. DISKUSSION 29

10. ZUSAMMENFASSUNG 33

11. LITERATURVERZEICHNIS 35

1. EINLEITUNG

Seit dem Bekanntwerden der hohen Klebekraft der 1949 erstmals synthetisierten Cyanoacrylate wird auf den verschiedensten Gebieten der Medizin versucht, diesen Klebstoff als Haftvermittler zwischen unterschiedlichsten Gewebestrukturen einzusetzen.

Trotz der Bezeichnung "Biokleber" wird die Molekülstruktur vom Körper als Fremdkörper identifiziert und der Organismus reagiert auch mit Abwehrreaktionen auf dieses körperfremde Material.

Die aus diesen Abwehrreaktionen entstehenden Konsequenzen sind umso gravierender, je differenzierter die Strukturen sind, die geklebt werden, bzw. in umittelbarer Nachbarschaft liegen.

Dies gilt insbesondere auch für die Chirurgie des Mittelohres mit der nahen Lagebeziehung zu den Strukturen des Innenohres.

Das Anliegen dieser Arbeit war es zu klären, ob und inwieweit das Innenohr bei der Applikation von Gewebekleber ins Mittelohr in Mitleidenschaft gezogen wird.

2. GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG DER MITTELORHCHIRURGIE

Wie auf vielen Gebieten der Plastischen Chirurgie, stand die Entwicklung einer Operationsmethode schon lange vor der erfolgreichen Durchführung des Eingriffes. Die Beherrschung der postoperativen Infektion stellte jeweils den limitierenden Faktor dar.

Verschlüsse von Trommelfellperforationen wurden schon im 17. Jahrhundert vorgenommen. 1879 verschloß BERTHOLD (1878) erstmals eine Trommelfellperforation durch körpereigenes Gewebe. Er, wie auch BETOW (1970) scheiterten schließlich an den jeweils aufgetretenen postoperativen Infektionen. Erst nach der Einführung der Sulfonamid- und Penicillinpräparate in die antibakterielle Therapie konnten sich ZÖLLNER (1954) und WULLSTEIN (1952) mit entsprechenden Operationsergebnissen durchsetzen, auf deren Bedeutung PLESTER (1970) hingewiesen hat. Der Begriff der Tympanoplastik wurde erstmals von WULLSTEIN (1953) verwandt. Er bezeichnete hiermit mehrere operationstechnische Maßnahmen zur Wiederherstellung oder Besserung des Hörvermögens bei allen Formen der nicht otosklerotischen Schalleitungsschwerhörigkeit, insbesondere nach durchgemachter chronischer Otitis media. Je nach Ausmaß der Zerstörung oder Fehlentwicklung des schalleitenden Mittelohrapparates entwickelte er 5 Typen der Tympanoplastik zur Wiederherstellung eines funktionsfähigen Mittelohres. Diese systematische Klassifikation nach WULLSTEIN hat auch heute noch ihre Bedeutung in der Mittelohrchirurgie.

3. KLINISCHER EINSATZ DER GEWEBEKLEBER

ARDIS (1949) gelang erstmals die Synthese eines Cyanoacrylates. Erst ein Jahrzehnt später wurde zufällig die starke Klebekraft dieser Verbindung entdeckt, als bei der Bestimmung des Brechungsindexes, die Refraktometerlinsen durch spontane Polymerisation unlösbar verklebten (COOVER 1959). Als erste wandten WATTSON and MAGUDA (1965) und McKELZIE (1969) die Gewebekleber bei der Tympanonplastik an. Nach anfänglichen Tierversuchen wurden die Biokleber bei chirurgischen Eingriffen der verschiedensten Fachgebiete zur Vereinigung unterschiedlichster Gewebe eingesetzt. COOVER et al. (1959) und DUTTON (1959) verwendeten Wundkleber zum nahtlosen Wundverschluß in der Chirurgie. Heute werden diese Klebstoffe in der Bauch- und Thoraxchirurgie, Urologie, Gefäß- und Neurochirurgie als Nahtersatz verwandt. MIEHLKE (1968) berichtete über den Ersatz der konventionellen Nervnaht durch Klebung des Nervus recurrens und Nervus facialis, PFALTZ (1969/1970) über die operative Behandlung an Rhino- und Otoliquorrhoen durch Gewebekleber. Die Wiederherstellung der Kontinuität im Bereich der Gehörknöchelchen mittels Methylmetacrylatklebers wurde erstmals von ELPERN und ELBROND (1966) getestet. VYSLONZIL (1969), OSTERWALD und SCHNIEDER (1970) beschrieben ebenfalls derartige Rekonstruktionen. VYSLONZIL verwandte vor allem insuffizient gewordene Ossicula nach entsprechender Präparation als Autoplastik. Beim Aufbau einer defekten Gehörknöchelchenkette sind die neugeschaffenen Kontaktpunkte vielfach mechanischen Belastungen durch evtl. Mittelohrsekretion, Lufteinblasung durch die Tube und die nie genau zu bestimmende endgültige Paukentiefe ausgesetzt. OSTERWALD und SCHNIEDER empfahlen deshalb diese Kontaktpunkte durch Klebstoffe zu sichern. DECHER (1971) hat die Acrylpexie (mittels Histoacryl) bei 68 Tympanoplastiken mit guten Ergebnissen durchgeführt.

DAMANN (1968) berichtet über 300 Fälle von Wundversorgung (Haut- und Weichteilwunden) chirurgischer Art. Hierbei kam es niemals zu einer allergischen Reaktion. Die durchschnittliche Wundheilungsdauer betrug bei Weichteilverletzungen 5 - 6 Tage, d.h. die Heilung trat einige Tage eher ein als bei der Versorgung mit chirurgischer Naht, bei der im allgemeinen die Fädenentfernung am 7. und 9. Tag und über den Gelenken am 10. - 14. Tag vorgenommen wurde. Die mit Wundkleber verschlossenen Wunden über den Gelenken brauchten zur Heilung nie länger als eine Woche. Das kosmetische Ergebnis war in allen Fällen gut.

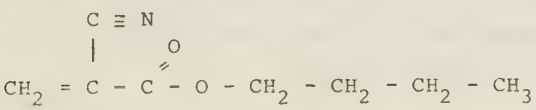
4. CYANOACRYLATE

Unter den autopolymerisierenden Makromolekülen ist eine Verbindungsklasse in der Lage, Körpergewebe miteinander zu verkleben, nämlich das 2-Cyanoacrylat.

Bei der Konstruktion eines solchen Makromoleküls müssen sehr kontroverse Forderungen berücksichtigt werden. Auf der einen Seite besteht unbestritten der Wunsch nach möglichst hoher Klebekraft. Andererseits muß der Klebstoff unbedenklich für den Gesamtorganismus, unschädlich für das zu verbindende Gewebe sein, und er darf die Mechanismen der Wundheilung nicht stören. Es wurde aber deutlich, daß bei Erfüllung oben genannter Forderungen sich die Klebeeigenschaften wesentlich verschlechterten. Durch die Substitution verschieden langer Seitenketten an das Grundmolekül ändern sich sowohl Gewebeverträglichkeit als auch Klebekraft. Butyl-2-Cyanoacrylat stellt einen Kompromiss dar, der am ehesten beiden Forderungen Rechnungen trägt.

Butyl-2-Cyanoacrylat (Histoacryl)

Chemische Formel des Monomers:



Bei der Polymerisation wird durch Anwesenheit eines Anions die bestehende, sehr labile Doppelbindung aufgespalten. Dadurch kommt es durch Aneinanderlagerung der einzelnen Molekülgruppen zu langen Polymerisationsketten. Dieser anionischen Reaktionsmechanismus wird durch alle Verbindungen mit freien Elektronenpaaren induziert. Im Gewebe und im Wasser sind ständig freie Elektronenpaare vorhanden und somit erübrigt sich der Zusatz spezieller Katalysatoren. Der Polymerisationsablauf ist exotherm, d.h. in Abhängigkeit von der polymerisierenden Menge und ihrer Polymerisationsgeschwindigkeit wird Wärme frei. Der Prozeß läuft auch bei niedrigen Temperaturen ab, wird jedoch durch höhere Temperaturen beschleunigt.

4.1. Lagerung

Histoacryl blau soll im Kühlschrank oder in der Gefriertruhe gelagert werden. Die Polymerisationszeit läßt sich stufenlos über die Eigentemperatur des Klebers steuern, je nach dem, ob man ihn direkt in unterkühltem Zustand oder nach Angleichung an die Raumtemperatur verwendet.

4.2. Anwendung

Histoacryl wird in kleinen Kunststoffampullen geliefert. Die eine Seite ist zu einer konischen Kapillare ausgezogen und läßt sich je nach Wahl des Anschnittes in verschiedenen Mengen dosieren, oder mit einer mehr oder weniger starken Kanüle bestücken.

4.3. Forderungen an das Butyl-2-Cyanoacrylat

a) der Klebstoff muß gewebeverträglich, nicht carcinogen und bei wiederholter Anwendung unschädlich sein.

b) der Klebstoff soll resorbiert werden.

c) der eingebrachte Klebstoff darf den natürlichen biologischen Vorgängen, die bei einer Wundheilung ablaufen, kein Hindernis entgegenstellen.

d) die mechanischen Verbindungen der Gewebeteile muß fest sein.

Forderungen a bis c und Forderungen d sind kontrovers. Je besser ein Klebstoff gewebeverträglich ist, d.h. je weniger er eine chronische Gewebeirritation hervorruft, umso schlechter sind seine Klebeeigenschaften. Butyl-Cyanoacrylat ist im auspolymerisierten Zustand weniger gewebeirritierend als Cyanoacrylate mit einer kürzeren Seitenkette und klebt besser als Cyanoacrylate mit längerer Seitenkette (z.B. Heptyl-Cyanoacrylat), welcher noch gewebefreundlicher ist.

Bei dem zugesetzten Farbstoff handelt es sich um Methylenblau. Er ist physiologisch unbedenklich und wird abgebaut, deshalb sind Tätowierungen auf Dauer nicht zu befürchten.

4.4. Verhalten im Gewebe

Die Gewebeirritation entspricht einer chronischen Entzündungsreaktion solange der Klebstoff noch nicht abgebaut ist. Die Carcinogenität am Menschen ist weder nachgewiesen noch sicher zu dementieren. Durch die Blaufärbung

des Gewebeklebers Histoacryl ist es möglich, die applizierte Menge im Gewebe genau zu kontrollieren und besser zu dosieren. Da freie Elektronenpaare hauptsächlich aus der Gewebsflüssigkeit den Katalysator für den Beginn der Polymerisation bilden, wird kein zweites Startermedium benötigt.

Die Vorteile des Einkomponentenklebers gegenüber einem Zweikomponentenkleber bestehen darin, daß einmal die Handhabung wesentlich erleichtert wird, zum anderen es aber praktisch nicht möglich ist, zwei exakte äquimolare Dosen Mono- und Polymer zu applizieren. Bei ungleichen Mengen kommt es nicht zur vollständigen Polymerisation. Dies wiederum mindert aber die Klebekraft und zum anderen ist bekannt, daß kurzzeitige Monomere sehr hochpotente Allergene darstellen, die die Gefahr einer Allergisierung bei wiederholter Anwendung darstellen würden.

Das Klebstoffmonomer hat zudem eine Affinität zu Proteinstrukturen und zeigt dadurch bei Kontakt denaturierende Wirkung. Deshalb soll Histoacryl nicht in die Gegend des Zentralnervensystems und des Blutgefäßsystems kommen.

4.5. Mikrobiologisches Verhalten

Der Wundkleber ist nicht, wie früher angenommen wurde, selbst sterilisierend. Erst in jüngster Zeit gelang es, die Substanz auch zu sterilisieren, ohne daß eine Autopolymerisation stattfand. Der Kunststoffkleber hat aber bakterizide Eigenschaften, worauf besonders ROLLE (1968) hingewiesen hat. Der Klebstoff wurde mit Colibakterien, Staphylokokken und anderen Keimen verunreinigt und auf Agarplatten aufgetragen. Es zeigte sich, daß alle Bakterien abgetötet waren. Lediglich Pilzsporen blieben erhalten.

Wie aus der allgemeinen Implantatlehre bekannt, stellen alle Implantate, die von Körper nicht inkorporiert, also ein- bzw. umgebaut werden einen locus minoris resistentiae bezüglich der Infektionsanfälligkeit dar und die Gefahr einer Infektion nimmt mit der Dauer der Inkorporationszeit zu.

Zum anderen besteht auch ein Unterschied zwischen vollkommen geschlossenen Implantaten z.B. im Weichgewebe im Gegensatz zu halboffenen Implantaten z.B. in pneumatisierten Körperhöhlen.

4.6. Thermisches Verhalten

Von der chemischen Reaktionsweise her ist ein Polymerisationsvorgang grundsätzlich eine exotherme Reaktion. Die Wärme, die hierbei frei wird, hängt ab von der applizierten Menge und verhält sich direkt proportional zur Reaktionsgeschwindigkeit. Die Reaktionstemperaturen von Histoacryl wurden zwischen +40°C und über +80°C angegeben (BRAUN 1971).

Bei diesen Temperaturen kommt es mit Sicherheit zu einer akuten Gewebesschädigung mit Nekrotisierung der umliegenden Gewebestrukturen.

Diese Nekrotisierung muß auf den Verlust von extrazellulärem Wasser durch diese Wärmefreisetzung zurückgeführt werden. Zudem kommt die Affinität des Klebstoffs zu Proteinstrukturen, der bei der Polymerisation der Gewebsflüssigkeit freie Elektronenpaare entzieht. COOVER et al. (1959), WOODWARD et al. (1964/1965).

5. PATHOPHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE

5.1. Die granulomatöse Reaktion

Eine granulomatöse Reaktion kann als eine Variante der exudativen Reaktion angesehen werden. Sie führt zur Bildung morphologisch nachweisbarer Granulome im Gewebe. Darunter versteht man herdförmige Ansammlungen von Zellen (hauptsächlich Makrophagen und mehrkernige Riesenzellen), die entweder als rein zelluläres Granulom auftreten, oder sich um eine zentrale Nekrose gruppieren. Entzündungen, bei denen solche Granulome nachweisbar sind, bezeichnet man auch als spezifische Entzündungen.

Es ist bekannt, daß verschiedene ätiologische Faktoren morphologisch gleichartige Granulome erzeugen können. Es kann aus der Struktur der Granulome kein Hinweis auf mögliche ätiologische Faktoren gegeben werden. Die genaue Ätiologie der Granulombildung muß aus speziellen mikroskopischen Analysen (z.B. Nachweis von Fremdkörpern) oder aus mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen (z.B. Nachweis von Mycobacterium tuberculosis) abgeleitet werden.

Die wichtigsten Formen der granulomatösen Reaktion sind:

Sarkoidosegranulom, Tuberkel, reticuloabszedierendes Granulom, rheumatisches Granulom, Rheumatoidgranulom, Fremdkörpergranulom.

5.2. Die granulierende Reaktion

Die granulierende Reaktion ist durch die Neubildung von Granulationsgewebe gekennzeichnet. Sie tritt immer dann auf, wenn größere Gewebsdefekte entstanden sind. Deshalb

kommt sie nicht nur bei Entzündungen vor, sondern auch im Reparationsstadium von Wunden und Nekrosen. Sie kann daher in granulierende Reaktionen bei Wundheilung, bei Demarkationen von Haut und Schleimhautulcera, Nekrosen und Abszessen nach Verbrennung bzw. Hitzeschaden eingeteilt werden. Das wesentliche morphologische Substrat der granulierenden Reaktion ist das Granulationsgewebe.

5.3. Granulome vom Fremdkörpertyp

Als Fremdkörper bezeichnet man unbelebte, von außen her in den Organismus eingelagerte, corpusculäre Gebilde. Fremdkörpergranulome entstehen also immer dann, wenn solche Fremdkörper in das Gewebe gelangen. Dies kann unter verschiedenen Bedingungen erfolgen durch: Inhalation, Staub, Verletzungen, Insektenstiche, operative Eingriffe (Talkumgranulom, Stärkegranulom, Metacrylatgranulom, Fadengranulom), Injektionen und Silikonöl aus kosmetischen Gründen (BENEKE 1974).

5.4. Riesenzellen

Riesenzellen treten unter den verschiedensten Bedingungen und in unterschiedlichen Erscheinungsformen auf. Oft sind sie Ausdruck einer erhöhten Resorptionsleistung (z.B. Langhans'sche Riesenzellen, Fremdkörperriesenzellen, Osteoklasten). Sie entstehen entweder durch Zellverschmelzung oder Kernteilung ohne Plasmateilung. In manchen Fällen können sich Riesenzellen aus Kapillarsprossen entwickeln (z.B. Riesenzellen bei Epulis). Touton'sche Riesenzellen findet man bei chronischen resorptiven Entzündungen im Fettgewebe (SANDRITTER 1975).

5.5. Fremdkörpergranulom

Gelangen schwer resorbierbare Fremdkörper in den Organismus, die von ihm als nicht körpereigen identifiziert werden, so beginnen Abwehrmechanismen und es entwickelt sich Granulationsgewebe, dessen verstärkte Resorptionsfunktion ihren Ausdruck im Auftreten von Riesenzellen findet. Solche Fremdkörper sind häufig Nahtmaterial, Handschuhpuder oder kristallinischer Körper, injizierte ölige Flüssigkeiten oder auch körpereigenes Material, wie z.B. Hornlamellen von geplatzten Dermoidzysten oder Cholesterinkristalle. Die Riesenzellen umschließen die Fremdkörper, nehmen sie in das Cytoplasma auf und versuchen sie zu verdauen. Histologisch sieht man nach längerer Zeit ein in den äußeren Partien vernarbtes Granulationsgewebe aus gewucherten Kapillaren, Fibroblasten und Lymphozyten, in dessen Zentrum die Riesenzellen eingelagert sind. (SANDRITTER 1975).

5.6. Thermische Schäden

Der Wärmeschaden als Folge lokaler Hitzeeinwirkung zeichnet sich durch verschiedene Merkmale aus. Diese sind durch die Intensität der Einwirkung, die Dauer und den Temperaturgrad, ferner durch den Aggregatzustand und die Art des einwirkenden Mediums bestimmt. Als geringste Auswirkung steht das Erythem mit lokaler Gefäßerweiterung und aktiver Hyperämie mit auffälliger Rötung. Diese Reaktionen steigern sich weiter über die Gewebsschädigung durch Blasenbildung mit obligater Exsudation bis zur Nekrose bzw. Hitzegerinnung oder Koagulation. Eine Temperatur von 44°C ist die geringste Temperatur, die zu einer irreversiblen Gewebsschädigung führen kann, sie muß, um diesen Effekt zu erreichen, 6 Stunden einwirken. Für jedes Grad Temperaturerhöhung reduziert sich die Zeit, die für eine Gewebsschädigung notwendig

ist, um jeweils etwa die Hälfte, so daß eine Temperatur von 51°C nur noch etwa 3 Minuten einwirken muß.

Die Hitzeeinwirkung ruft dann in Zellen 3 Grundveränderungen hervor: Denaturierung oder Koagulation der Proteine, Desintegration der Lipoproteinmembran, Dissoziation von anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen. Diese Vorgänge kommen dadurch zustande, daß die Enzyme für den katabolen Stoffwechselvorgängen. Diese Vorgänge kommen dadurch zustande, daß die Enzyme für den katabolen Stoffwechsel nicht so hitzeempfindlich sind, wie die für den anabolen Stoffwechsel. Somit überwiegen bei einer Temperatur zwischen etwa 50°C und 60°C die katabolen Stoffwechselvorgänge (z.B. durch hydrolytische Enzyme), wodurch ein vermehrter Abbau von Zellstrukturen eintritt und relativ kleine Moleküle entstehen, die einen starken osmotischen Druck bewirken (Zellschwellung). Grundsätzlich können 3 verschiedene Formen der Veränderungen entstehen: partiell geschädigtes Gewebe, koaguliertes Gewebe, karbonisiertes Gewebe. In der Zone partiell geschädigten Gewebes sind die Zellkerne geschwollen, das Chromatin fließt halbmondförmig zusammen, dann rupturiert die Kernmembran und das Chromatin fließ nun zu einem unregelmässig gestalteten Klumpen zusammen, der durch eine Zone klarer Flüssigkeit von Zytoplasma abgegrenzt wird. Das Zytoplasma der Zellen schwillt ebenfalls an und wird vakuolisiert.

In der Zone der Koagulation werden die Zellen in ihrer Struktur durch die Hitzeeinwirkung sofort fixiert und zeigen daher keine lichtmikroskopischen Strukturveränderungen. Durch Überlagerung dieser primären Hitzeschädigungen mit den danach sekundär einsetzenden entzündlichen Reaktionen entstehen die bekannten Erscheinungsformen der Verbrennung: Erythem, Blasenbildung, Verschorfung, Verkohlung.

Nach der thermischen Schädigung kommt die Gefahr des Eindringens pathogener Keime in das geschädigte, nekrotische Gewebe mit der Folge örtlicher oder allgemeiner Infektion hinzu. Es kommt zu einer Serumdiapedese mit der Folge des Ödems bzw. des Ergusses in Hohlräumen.

Die Heilung einer Verbrennung schweren Grades hat eine Demarkation des nekrotischen Gewebes zur Voraussetzung. Nicht selten entsteht dabei ein sogenanntes Narbenkeloid, eine besondere Form der Bindegewebswucherung der Haut (BENEKE 1974).

6. ABBAU UND REAKTIONEN AUF BUTYL-2-CYANOACRYLAT

SAGER et al. (1972) haben tierexperimentell festgestellt, daß es in der Umgebung von Butyl-2-Cyanoacrylat zu starken bindegewebigen Reaktionen kommt. Sie haben den Klebstoff in die Rückenmuskulatur von Meerschweinchen implantiert. Nach 7 Tagen war eine deutliche Proliferation des umliegenden Bindegewebes festzustellen, die bis zum 65. Tag zunahm. Fremdkörperriesenzellen mit bis zu 20 Kernen und leukozytäre Infiltrate mit vielen eosinophilen Granulozyten wurden sichtbar. Ab dem 16. Tag tauchten zusätzlich Pigmentmakrophagen auf, die bis zum 65. Tag nachweisbar waren. Nach 75 Tagen und später waren noch vereinzelte mit Klebstoff beladene Makrophagen im Gefäßbindegewebe der Muskulatur erkennbar. Nach 240 Tagen war noch ein breiter Saum von Fremdkörperriesenzellen, Histiozyten, Fibrozyten und Lymphozyten, der von Muskulatur unscharf begrenzt war, anzutreffen.

CONTZEN (1968) berichtet über Anwendung des Gewebeklebers in der allgemeinen Chirurgie. Er sah, daß toxische Schäden besonders in differenzierten Geweben, wie Leber und Nervenzellen nahezu obligatorisch waren. Reaktionsstarke Gewebe, wie Peritoneum, Pleura aber auch das Sehnengleitlager, reagieren mit einer ausgeprägten Entzündung, so daß spätere Funktionsstörungen durch Narbenzug bzw. Narbenstenose auftraten. Durch überschüssige Monomerlösung wurden ebenfalls Intimaschäden an Gefäßen mit nachfolgender Thrombose beobachtet. An der Schleimhaut von Nierenbecken und Harnleiter wurden Kristallisationskerne für Steinbildung geschaffen. Nach seinen Angaben ist das Polimerisat in spätestens 4 - 6 Wochen nicht mehr als Substanz im Gewebe nachweisbar, läßt sich jedoch durch eine spezielle Färbetechnik mit übersättigter Isopropanollösung von Ölrot-O und anderen Fettfarbstoffen noch nach längerer Zeit im Gewebe markieren. Ebenfalls wurde eine

hohe Dehiszenzrate bei ausschließlich geklebten Darmanastomosen und Hautwunden, die außerhalb der Langers'schen Hautlinien geklebt wurden, gesehen.

Das spricht dafür, daß der Klebstoff einer dynamischen Dauerbelastung kaum gewachsen ist. Erklärbar wäre diese Beobachtung dadurch, daß Histoacryl im auspolymerisierten Zustand relativ hart ist, und selbst keinerlei Eigenelastizität mehr besitzt.

Bei einer Pankreasschwanzresektion wurde auf die Parenchymfläche mit Klebstoff Netz aufgeklebt. Im histologischen Präparat zeigten sich beträchtliche Reaktionen, dichte Leukozyteninfiltrate, reichlich seröses Exsudat und mehrkernige Fremdkörperriesenzellen um die Klebstoffpartikel. Selbst nach 120 Tagen Implantationszeit wurden im histologischen Schnitt noch Klebstoffpartikel gefunden. Durch die erhebliche entzündliche Reaktion, die über das übliche Maß ninausgehen, wird von HÄRING (1968) die Anwendungsmöglichkeit beim Menschen, besonders an inneren Organen stark eingeschränkt.

MATSUMOTO (1967) entwickelte ein Sprayverfahren zur Beherrschung parenychmatöser Blutungen. Es wird aber darauf hingewiesen, daß die Applikation so erfolgen soll, daß kein Klebstoff in das Hohlraumsystem eindringen kann. SIMONS (1968) berichtete über ausgeprägte Steinbildungen bei Eindringen des Klebstoffs in das Hohlraumsystem bei Nierenpolresektionen.

HÄRING (1968) berichtet über Gefäßverschlüsse und intracardiale Septumverschlüsse mit aufgeklebten Patches. Hierbei zeigte sich, daß in der Gegend von Klebstoffrückständen es immer zu einer Anlagerung von Thromben kam.

OSTERWLAD und SCHNIEDER (1970) berichten über die An-

wendung von Histoacryl zur Blutstillung in Regionen, in denen sich eine Koagulation verbietet, z.B. in der Nähe des Nervus facialis. Sie berichten aber gleichzeitig, daß wahrscheinlich in einem Fall, bei dem Klebstoff direkt mit dem Nervgewebe in Kontakt kam, eine Nervschädigung beobachtet wurde. Dies steht in Übereinstimmung zur Aussage anderer Autoren, die auf Grund der Histotoxizität von Histoacryl von einer Anwendung am Nerv zw. am Gefäß abraten, da es zu Nervschädigung bzw. Thrombosierung mit Endothelläsionen kommen soll.

Nach LICK und BRÜCKNER (1966) besteht eine große Diskrepanz einerseits zwischen dem guten Heilungsergebnis einer oberflächlichen Hautwunde und andererseits der primären akuten Gewebsschädigung durch den Klebstoff, der an das Bild einer Koagulationsnekrose erinnert. GOTTLOB und BLÜMEL (1968) berichten über Gefäßanastomosen mit der Klebemethode. Spätresultate ergaben jedoch, daß häufig Obliterationen eingetren waren. Die längsten Durchgängigkeiten betrugen ungefähr ein Jahr. Besonders bei venösen Anastomosen zeigten die histologischen Untersuchungen schwere Endothelläsionen, wenn die Venenwände mit Klebstoff behandelt wurden.

Mehrere Autoren unter anderem KASTENBAUER (1973) kommen zu der Auffassung, daß knöcherne Gewebepartien weniger gefährdet sind als knorplige, obwohl Knochenarrosionen mehrfach beschrieben werden.

Nach LICK et al. (1966) und WOODWARD (1965) wird empfohlen, mit dem Gewebekleber jeweils nur einen kleinen Teil der zu verbindenden Teilen zu bedecken, nach Art des Punktschweissens, um biologische Heilungsvorgänge möglichst wenig zu stören. Nur durch diese gezielte Methode kann der Klebstoff in kleinster Menge angewendet werden, um die mögliche Gewebsschädigung gering zu halten.

KASTENBAUER (1973) berichtete, daß bei seinen Tierversuchen mit Kaninchen Histoacryl mit einer Blaufärbung noch nach einem Jahr sogar makroskopisch nachzuweisen war. Der geklebte Gelenkbereich wird meist von einer straffen Bindegewebskapsel überzogen. In der direkten Umgebung der Klebestelle findet er noch Riesenzellen, die den Kleber offensichtlich phagozytieren. Diese Aussage deckt sich mit den später aufgeführten Untersuchungsergebnissen.

Offensichtlich verhält sich der Abbau des Klebstoffes im Hohlraumsystem des Mittelohres ganz anders als nach Einbringung in Weichteilgewebe, in dem bereits nach 21 bis 180 Tagen nach HEISS (1968) mikroskopisch kein Klebstoff mehr nachzuweisen ist.

VESTERHAUGE et al. (1973) haben kleine Mengen Histoacryl in die Mittelohren von Meerschweinchen appliziert. Im Anfangsstadium war eine teilweise Zerstörung der Schleimhaut und des Periostes, des Promontoriums unübersehbar. Nach 7 - 8 Wochen waren verschiedene Grade von Knochenzerstörung und Entzündung nachweisbar. Anschließend dominierten wieder Aufbauprozesse. Der Klebstoff wird, von Riesenzellen und Bindegewebe umgeben, wieder gefunden. Diesen sah man sogar noch nach 19 Wochen. Eine Zerstörung des Innenohres war aber nicht zu beobachten. VESTERHAUGE et al. (1973) kamen dann zu dem Ergebnis, daß die Verwendung des Gewebeklebers Histoacryl im Mittelohr, wenn er in kleinen Mengen und dünnen Schichten appliziert wird, durchaus vertretbar ist.

WOODWARD et al. (1965) stellte fest, daß mit dem Abbau der Cyanoacrylatsubstanz kontinuierlich CN-Gruppen freigesetzt werden, die ebenfalls für eine fortdauernde Irritation des umliegenden Gewebes verantwortlich sind. Bei Butyl-Cyanoacrylat soll dieser chronische Reiz zwar nicht

so stark ausgeprägt sein, aber weder die Mechanismen des Abbaus bzw. der Aufspaltung des Polymerisates, noch die Art der entsprechenden Spaltprodukte sind endgültig geklärt und meist hypothetisch. Nach HEISS (1968) ist ein Abbau jedoch sicher, der Verbleib der Spaltprodukte bzw. deren Auswirkungen auf den Gesamtorganismus und die Abtransportwege ungeklärt.

GRÜNIGER (1977) verwandte unter anderem Histoacryl bei tierexperimentellen Versuchen an Kaninchen. Er wollte mit Hilfe von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs und des Trommfelfells eine Cholesteatomentstehung provozieren. Der Gewebekleber erwies sich in seinen Ergebnissen als besonders hautreizend und geeignet, die Proliferation des Plattenepithels und damit die Bildung von Cholesteatomen anzuregen. 90 % seiner mit Gewebekleber behandelten Tiere zeigten Fremdkörperriesenzellen, Granulationsgewebspolster und Nekrosen.

GRZIWOK (1978) durchtrennte im Mittelohr von Kaninchen das Amboßsteigbügelgelenk. Mit Histoacryl wurde die Kontinuität wieder hergestellt. Auch hier wurden Entzündungen des Epithels des äußeren Gehörganges mit Zapfenbildung beobachtet. Die Hälfte der operierten Ohren zeigten Cholesteatome. Überschießende Bindegewebsneubildung und Fremdkörperriesenzellen waren im Bereich der Klebestelle zu finden. Auffällig waren auch Umbildungsvorgänge im Bereich der Gehörknöchelchenkette und knöcherne Arrosionen im Bereich des Facialiskanals.

RUPP (1978) hat ebenfalls mit Histoacryl an Mittelohren von Kaninchen gearbeitet. Es wurden autologe Knorpelspäne ins Mittelohr transplantiert und mit Gewebekleber fixiert. Histoacryl war noch nach 4 Monaten teilweise sichtbar und nicht vollständig resorbiert, wie die zahlreichen Riesenzellen erkennen ließen. Es waren ebenfalls starke Umbau-

vorgänge an den Gehörknöchelchen, den Transplantaten und den benachbarten Knochenwände zu verzeichnen. Knochenarrosionen, seröse Entzündungen der Mittelohrschleimhaut, Verdickung des Epithels des äußeren Gehörganges, starke Bindegewebsproliferation im Operationsgebiet und in der Umgebung des Transplantates, ließen eine dauerhafte Wiederherstellung einer defekten Schalleitungskette mit einem autologen Knorpeltransplantat bei gleichzeitiger Anwendung eines Klebstoffs nicht sinnvoll erscheinen.

GRÜNIGER, GRZIWOK und RUPP kommen eindeutig zu der Auffassung, daß eine Anwendung von Histoacryl nicht zu empfehlen ist. Dies steht in deutlicher Übereinstimmung mit den später aufgeführten Untersuchungsergebnissen.

SURJÁN und BODI (1971) wiesen schon darauf hin, daß man den Klebstoff bei Verwendung im Mittelohr nicht in die Nähe der medialen Paukenhöhlenwand oder in die Umgebung des ovalen bzw. runden Fensters bringen darf, und ebenfalls eine Verklebung von Columella und Trommelfell vermeiden sollte, da diese schädlich und überflüssig sei.

7. EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

7.1. Auswahl und Vorbereitung der Versuchstiere

Es wurden nur junge und gesunde Tiere ausgewählt. Nach der Beschaffung wurden sie in den neuen Versuchsstall gesetzt, mit dem üblichen Milchfutter ernährt und für mindestens eine Woche zur Eingewöhnung dort belassen. Nach der Operation wurden die Tiere wieder in den gleichen Stall zurückgebracht, um alle Risiken der Akklimatisation auszuschalten.

Vor der Operation wurden die Tiere gewogen und das Narkotikum danach berechnet. In Allgemeinnarkose wurden dann die äußeren Gehörgänge und die Trommelfelle inspiziert. Beim geringsten Anhalt für pathologische Befunde in einem der beiden Ohren, wurden diese Tiere für den Versuch nicht verwendet.

Als Vorbereitung zur Operation wurde der gesamte retroaurikuläre Bereich großzügig rasiert, mit Benzin die Haut entfettet und mit Mercurochromlösung desinfiziert.

7.2. Narkosetechnik

Präoperativ wurden alle Tiere gewogen. Das durchschnittliche Gewicht lag bei ca. 200 - 250 g.

Bei den anfänglich durchgeführten Narkosen mit Thalamonal$^{(R)}$ und Trapanal$^{(R)}$ war bei ausreichender Narkosetiefe die Narkosedauer zu lange und es wurden vermehrt katarrhalische Symptome und auch postoperative Pneumonien der Tiere beobachtet.

Aus diesem Grund wurde eine sehr flache Allgemeinnarkose mit dem ultrakurzwirksamen Narkotikum Hexobarbital kombiniert mit einem Lokalanästhetikum Xylocain-Epinephrin 2 %, was den zusätzlichen Vorteil der lokalen Anämie noch brachte.

Diese kombinierte Anästhesie hat sich bewährt, da hierbei praktisch keine Komplikationen von seiten des Respirationstraktes mit Ateminsuffizienz, und von seiten des Kreislaufs mit Kammerflimmern bzw. Herzstillstand beobachtet wurden.

In einer Insulinspritze mit einer Kanüle Nr. 17 wurden durchschnittlich 40 mg Hexobarbital (Evipan(R)) aufgezogen und nach Anheben der Bauchdecke intraperitoneal gespritzt. Bei dieser Technik ist zu beachten, daß man nicht zu weit cranial einsticht, um nicht die Leber zu verletzen. Liegt der Einstich zu weit caudal, riskiert man eine Punktion der Blase.

Die schmerzhafteste Maßnahmen während des gesamten Eingriffs war das Ablösen des Periosts retroauriculär. Dieser Schmerz war jedoch durch die Lokalanästhesie, trotz der äußerst flachen Allgemeinnarkose völlig ausgeschaltet. Die lokale Anämie bedingt durch das mitinfiltrierte Epinephrin ermöglichte ein trockenes Operieren und verhinderte Blutungen ins Mittelohr.

7.3. Operationstechnik

Nach dem Wiegen und der allgemeinen Anästhesie der Tiere wurden beide Ohren inspiziert. Ergab sich hierbei kein sichtbarer pathologischer Befund im Bereich der äußeren Gehörgänge und der Trommelfelle, wurde der rechte retroauriculäre Schädelbereich großflächig rasiert. Die Haut wurde mit Benzin entfettet und mit Mercurochrom(R)

desinfiziert.

Nun wurde die Lokalanästhesie mit Xylocain-Epinephrin(R) 2 % gelegt und für ca. 10 Minuten die Anämie abgewartet. Hautschnitt mit dem Skalpell und Abschieben der Galea. Bei noch gelegentlich aufgetretener Blutung wurde sorgfältige Blutstillung durchgeführt. Mit einem kleinen Rosenbohrer wurde der Schädelknochen über dem Mittelohr in Form eines Kreises 4 - 5 mal trepaniert und dieser Deckel mit einem spitzen Skalpell abgehoben. Von diesem Zugang aus ist das gesamte Mittelohr gut einzusehen und mit einer leicht gebogenen Kanüle kann man auch das runde Fenster erreichen.

Die Kunststoffampulle des Histoacryls wurde mit einer stumpf geschliffenen Kanüle Nr. 20 armiert und so zurechtgebogen, damit man das runde Fenster ohne Berührung benachbarter Strukturen erreichen konnte. Die Kanüle wurde vor der Applikation des Klebstoffes mit einer Spiritusflamme leicht bis über Körpertemperatur erwärmt. Anfänglich kam es beim Einführen der nicht erwärmten Kanüle ins Mittelohr zum sofortigen Beschlagen derselben, da in einer mit Schleimhaut ausgekleideten Höhle eine Luftfeuchtigkeit von 100 % herrscht. Die niedergeschlagene Feuchtigkeit aber stellt das Startermedium für die Polymerisation dar und führt so zu einer Verlegung des engen Kanülenlumens.

Mit Hilfe des Operationsmikroskops wird bei größter Vergrößerung die Nadel unter Sicht bis in die Nähe des runden Fensters eingeführt. Eine Berührung desselben wird strengstens vermieden, um kein Trauma zu setzen oder gar zu perforieren.

Nun wird die kleinstmögliche Menge des Klebstoffs, die sich mit diesem System dosieren läßt, auf das Fenster bzw. in der unmittelbaren Nachbarschaft appliziert. Eine zweite

Klebestelle wird auf der Mittelohrschleimhaut über dem Facialiskanal ausgewählt und ebenso verfahren.

Der anschließende dichte Wundverschluß erfolgte mit Chromcatgut 4XO. Die Nahtstelle wird noch lokal antibiotisch mit Nebacetin(R)-Puder behandelt und mit flüssigem Sprühpflaster (Nobecutan(R) abgedeckt.

7.4. Histologische Technik

Nach Tötung und Dekapitierung der Tiere wurde der knöcherne Schädel so zurecht geschnitten, daß äußerer Gehörgang und Bulla nebst Innenohr einen Block bildeten. Die Präparate wurden in 5 %iger Formalinlösung fixiert und Titriplexlösung (AeDTA: Äthylen-, Diamin-, Tetraessigsäure-Dinatriumsalz) durch Ionenaustausch entkalkt. In einer aufsteigenden Alkoholreihe erfolgte die Entwässerung jeweils für ca. 10 - 12 Stunden, anschließend mit Methylenbenzoat 1 - 2 Stunden und Benzol 15 Minuten. Das Präparat wurde dann in Paraplast eingebettet und in einer Schnittstärke von 5 µ geschnitten. Von jedem Präparat wurden ca. 20 Schnitte angefertigt und zwar in 4 - 5 Stufen.

Die Schnittebene wurde so gelegt, daß sie durch den äußeren Gehörgang, das Mittelohr, die Gegend des runden Fensters und des Innenohrs ging.

Folgende Färbungen wurden durchgeführt:

a) HE-Hämatosylin-Eosin

b) Trichrom nach Masson

8. ERGEBNISSE

Operiert wurden insgesamt 60 Tiere, jeweils an einem Ohr. Durch eine Stallinfektion starben insgesamt 27 operierte Tiere innerhalb einer Woche. Ein direkter Zusammenhang mit der Operation ist auszuschließen, da im gleichen Zeitraum auch 15 nicht operierte Tiere verstarben. Zum Zeitpunkt der Tötung zeigten insgesamt 7 Tiere eine Mittelohrvereiterung auch auf der gesunden Seite. Um andere als klebstoffbedingte Entzündungen auszuschalten, wurden diese Tiere nicht für die Auswertung herangezogen. Die histologische Untersuchung wurde bei 8 Tieren 6 Monate, bei weiteren 8 Tieren 3 Monate, und bei 10 Tieren einen Monat nach Applikation des Klebstoffes durchgeführt.

Bei 11 von 25 Tieren findet man pathologische Veränderungen im Bereich des äußeren Gehörganges wie Epithelverdickung mit Zapfenbildung ins subpepitheliale Gewebe, sowie Cholesteatome.

Das Trommelfell ist in der Hälfte der Fälle mäßiggradig bis stark verdickt und auch hier finden sich zwei Cholesteatome.

Die Schleimhautauskleidung des Mittelohres ist mit nur einer Ausnahme pathologisch verändert. Es zeigen sich entweder Schleimhautarrosionen oder Epithelverdickungen beziehungsweise starke mit Haemorrhagien vergesellschaftete Verbreiterungen des subepithelialen Bindegewebes. Akute Entzündungszeichen mit starken leukozytären Infiltraten sind in 11 Fällen, vergesellschaftet mit serösen Ergussmassen in weiteren 7 Fällen zu sehen.

Als direkten Nachweis für das Vorhandensein des als Fremdkörper reagierenden Klebstoffs kann man das Auftreten

der Fremdkörperriesenzellen werten. In 20 Fällen sind Riesenzellen nachweisbar, davon in 14 Fällen in größeren Massen mit bis weit über 20 Zellkerne, was als Zeichen einer erhöhten Resorptionsleistung zu werten ist.

In 4 Fällen findet man in den Vesikeln rostigfarbene amorphe Massen, die als Einschlußgranula wahrscheinlich Reste des Klebstoffs darstellen dürften. Das Vorhandensein der Riesenzellen ist dabei unabhängig ob es sich um ein, drei, oder sechs-Monatstiere handelt. Die Einschlußgranula sind allerdings praktisch nur bei den Einmonatstieren zu finden.

Die bereits in Vorversuchen immer wieder festgestellte reaktive, überschießende Neubildung von Bindegewebe läßt sich auch hier finden. Das zellreiche, straffe Bindegewebe tritt ausschließlich in der Umgebung des applizierten Klebstoffs auf und kann in insgesamt 13 Fällen nachgewiesen werden, wobei in 11 Fällen die Neubildung starke Ausmaße annimmt.

Die Knochensubstanz reagiert ebenfalls sehr empfindlich auf Histoacryl. In 15 Fällen sieht man Arrosionen und Lakunenbildung infolge Osteoklastentätigkeit, wobei bei den älteren Tieren bereits wieder regenerative Vorgänge zu sehen sind.

Das postoperative Verhalten der Tiere war sehr unterschiedlich. Grundsätzlich waren alle Tiere sehr scheu und schreckhaft. 17 von 26 Tieren zeigten eine Labyrinthitis unterschiedlich starker Ausbreitung. Die Tiere saßen maximal seitlich gekrümmt im Stall. Sie waren nicht fähig sich zu bewegen und zu fressen. Diese Erscheinung dauerte zwischen ein und fünf Tagen. In dieser Zeit mußten die Tiere einzeln gefüttert und getränkt werden.

Diese Symptomatik von seiten des Innenohres bildet sich in allen Fällen spontan zurück, ein abnormes Verhalten nach längstens 5 Tagen waren dann nicht mehr zu erkennen.

Tabelle der histologischen Ergebnisse

Verweildauer:	1 Monat	3 Monate	6 Monate
äußerer Gehörgang			
a) Epithelverdickung und Zapfenbildung	6	1	4
b) Cholesteatome			2
Trommelfell			
a) zart	7		
b) verdickt	3	4	5
c) Cholesteatome			2
Mittelohr			
a) Schleimhaut normal	1		
mäßig	5	3	4
stark verändert	4	4	4
b) seröse Massen im Mittelohr	2	2	3
c) Erythrozyten im Mittelohr	5	1	2
d) akute Entzündungszeichen mit Rundzellen	5	4	7

Verweildauer	1 Monat	3 Monate	6 Monate
e) Riesenzellen			
viel	4	6	4
wenig	1		1
mit Granula	3	1	
Bindegewebsproliferation			
wenig			
mäßig		1	1
viel	2	4	5
Knochenarrosion			
keine			
mäßig	1		
stark	3	6	5
Innenohr			
Zellvermehrung und verdicktes Epithel	6	6	7
Schleimbildung	1	1	1
Reizlabyrinthitis postoperativ			
keine	3	4	2
mäßig	4	2	5
stark	3	2	1

9. DISKUSSION

Beim Studium der Literatur stellte sich heraus, daß praktisch in allen chirurgischen Gebieten Gewebeklebung versucht wurden und zwar an den verschiedensten Geweben und Organen. Zum einen werden hierbei mäßige bis gute Erfolge beschrieben, zum anderen häufen sich aber aus dem Bereich der tierexperimentellen Forschung die warnenden Stimmen.

Nach Klebung mit Histoacryl findet man nach anfänglicher Befürwortung immer mehr Stimmen, die eine strengere Indikationsstellung bzw. Zurückhaltung empfehlen. PFALTZ et al. (1968), UTECH (1961), HARRIS (1967) empfehlen die Klebung eines Knorpeltransplantates im Mittelohrbereich wegen der Anspruchslosigkeit des Knorpelgewebes und sehen eine gute Einheilungstendenz mit weitgehend erhaltener Vitalität.

GERLACH (1971), BANDLOW (1970), AUSTIN (1970), EITEL (1975) und RUPP (1978) beobachten aber einen weitgehenden Zerfall bzw. Resorption mit intensiven Umbauvorgängen des Transplantates, unter anderem weil sie durch Klebstoffbarriere eines Teils ihrer Diffusions- und somit ihrer Ernährungsbasis beraubt werden. Schon aus diesem Grund wurden punktförmige Klebungen empfohlen.

COOVER et al. (1959), DUTTON (1959), empfehlen die Anwendung des Klebstoffs in allen Sparten der allgemeinen Chirurgie, MIEHLKE (1968) beschreibt Nervklebung am Nervus recurrens und DECHER (1971) berichtet über Acrylpexie mit guten Ergebnissen.

Im Gegensatz hierzu stehen die Angaben von CONTZEN (1968), der toxische Schäden an differenzierten Geweben wie z.B. der Leber, Nerven und Gefäßen als obligatorisch beschreibt. Klebungen mechanisch stark beanspruchter Gewebe kommen

wegen den beschriebenen hohen Dehiszenzraten nicht in Frage.

Im Bereich der Nierenbecken, der Blase und der Harnleiter führte Histoacryl zu Endothelschäden mit nachfolgender Steinbildung. GOTTLOB und BLÜMEL (1968) versuchten Gefäßanastomosen mit Histoacryl und sahen ausgedehnte Intimaschäden mit nachfolgenden thrombotischen Verschlüssen. OSTERWALD und SCHNIEDER (1970) beobachteten eine irreparable Facialisschädigung nach Blutstillung mit Gewebekleber in der Nähe des Nervus facialis.

Sämtliche inneren Organe wie Leber, Pankreas, Darm, Peritoneum, Blase, Niere, Harnleiter, zeigten schlechtere Ergebnisse als nach Naht.

Auch HÄRING (1968) schränkt die Anwendung von Histoacryl an inneren Organen ein, da er bei Klebungen im Bereich des Pankreas inadäquate Reaktionen auf Histoacryl fand.

Die besten und bis jetzt auch durch keine Literaturstelle angefochtenen Ergebnisse sind bei der Klebung von Haut- und Weichteilwunden zu verzeichnen. Deshalb ist die Aussage von HEISS (1968), daß im Weichteilgewebe bereits nach 21 Tagen kein Klebstoff mehr nachzuweisen ist, und keine wesentlichen pathologischen Reaktionen zu erkennen sind, isoliert zu betrachten. Dieser Hinweis wird untermauert durch DAMMANN (1968), der in 300 Fällen Haut- und Weichteilwunden mit guten Ergebnissen versorgt hat. Die Klebung von Haut- und Weichteilwunden steht offenbar in krassem Gegensatz zu allen höher differenzierten Geweben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich ohne Probleme in die Reihe der Arbeiten mit ablehnender Haltung bezüglich der Klebung mit Histoacryl einreihen. Hierbei ist zu erwähnen, daß die Menge des verwendeten Klebstoffs niemals

für eine eigentliche funktionell stabile Klebung ausreichen würde. Selbst bei dieser geringen Menge wurden aber diese schwerwiegenden, nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen beobachtet. Die überschießende Bindegewebsreaktion, die praktisch ausnahmslose starke Reaktion der Mittelohrschleimhaut mit deutlicher Verbreiterung des subepithelialen Bindegewebs, kombiniert mit haemorrhagischen Blutungen und starken Leukozyteninfiltraten erklären die in der Hälfte der Fälle vorhandenen serösen bis eitrigen Ergußmassen im Bereich des Mittelohres.

Zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung finden sich Fremdkörperriesenzellen, die auf ein noch Vorhandensein des Klebstoffs auch noch nach sechs Monaten schließen lassen.

Knochenarrosionen verschiedenen Ausmasses sind die Regel. Schon intraoperativ sieht man einige Sekunden nach Applikation des Klebstoffs eine generalisierte maximale Hyperaemie des gesamten Mittelohrbereiches als Folge der hohen Temperatur bei der Polymerisation. Diese primäre Schädigung durch die thermische Noxe wird durch die histotoxische Reaktion von Histoacryl fortgesetzt. In diesem Sinne wäre der Teilverlust von Transplantaten bzw. die Schädigung der Teilverlust von Transplantaten bzw. die Schädigung ortsständiger differenzierter Gewebe zu erklären. Das Auftreten einer langdauernden Reizlabyrinthitis in weit über der Hälfte der Fälle zeigt doch deutlich, daß von einer reizlosen Inkorporation des sogenannten Bioklebers im Bereich des Mittelohres mit Sicherheit nicht gesprochen werden kann.

Da es sich im Mittel- und Innenohrbereich um sehr differenzierte und um unverzichtbare Strukturen von sehr filigraner Ausdehnung handelt, sind die Auswirkungen auch derart gravierend, daß wir uns auf Grund unserer Untersuchungen dem Vorschlag von VESTERHAUGE (1973)

und SURJÀN (1971) nicht anschließen können, die die Verwendung kleinster Mengen Histoacryls im Mittelohr empfehlen, und sind der Meinung, daß sich eine routinemässige Anwendung in jedem Falle verbietet.

10. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die tierexperimentelle Untersuchung und histologische Auswertung von 26 Meerschweinchen berichtet.

Bei diesen Tieren wurde das Mittelohr von retroaurikulär eröffnet und mit Hilfe eines Operationsmikroskopes die geringstmögliche zu applizierende Menge von Histoacryl in die Nähe des runden Fensters und auf eine weitere definierte Stelle im Bereich der Mittelohrschleimhaut appliziert.

Die histologische Auswertung erfolgte nach ein, drei und sechs Monaten mit folgenden Ergebnissen.

Aufgrund der auch noch nach sechs Monaten teilweise massenhaft nachzuweisenden Riesenzellen mit bis weit über zwanzig Zellkernen, kann man auch noch nach diesem Zeitraum auf das Vorhandensein von Histoacryl schließen. Es kommt also nach dieser Zeit nicht zu einer vollständigen Resorption. Der Gewebekleber induziert starke Umbauvorgänge im Bereich des gesamten Mittelohres. Knochenarrosionen, seröse bis eitrige Ergußmassen mit Verdickung der Mittelohrschleimhaut sind die Regel, selbst im äußeren Gehörgang sieht man Verdickungen des Epithels mit Zapfenbildung und Ausbildung von Cholesteatomen. In über der Hälfte der Fälle zeigte sich ein stark verdicktes Trommelfell, im Bereich der Klebestellen findet man mäßige bis starke zellreiche Bindegewebsproliferationen. Selbst im Bereich des Innenohres kommt es, trotz des nicht perforierten runden Fensters, in der überwiegenden Mehrzahl zum Auftreten von Leukozyten, in einigen Fällen zu Epithelverdickung und Schleimbildung. In weit über der Hälfte der Fälle war eine Reizlabyrinthitis zu beobachten, die bei den Tieren ein starkes Krankheitsgefühl hervorrief.

Diese Erscheinungen waren unabhängig von der Implantationszeit des Klebstoffs.
Das Auftreten der gravierenden Befunde, trotz minimalster Klebstoffmenge, lassen eine routinemässige Anwendung in der Mittelohrchirurgie nicht sinnvoll erscheinen.

11. LITERATURVERZEICHNIS

ARDIS, A. E. (1949) US Patent Nr. 2467926 und
US Patent Nr. 2467927

AUSTIN, D. F. (1970) Ossicular Reconstruction
Acta Oto-rhino-laryng.
bel. 24, 86

BANTLOW, O. (1970) Fenestration im ovalen Fenster
bei Mittelohrmißbildungen
Z. Laryng. Rhinol. 49, 230

BENEKE, G. (1974) Pathologische Anatomie der
chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und anderer Bindegewebskrankheiten
in: Sandritter: Allgemeine Pathologie 477 - 479
F. K. Schattauer, Stuttgart, New-York

BENEKE, G.,
SANDRITTER, W. (1974) Thermische Faktoren bei der Entstehung von Krankheiten.
Lehrb. d. allg. Pathol. 117
Schattauer, Stuttgart, New-York

BERTHOLD, E. (1878) Über Myringoplastik
Wiener med. Blatt 1, 627

BETOW, K. (1968) Unsere Erfahrungen bei der Wiederherstellung der Gehörknöchelchenkette
Z. Laryng. Rhinol. 47, 730 - 734

BETOW, K. (1970) Transplantation von Trommelfell und Gehörknöchelchenkette; klinische Erfahrungen bei der Verwendung von Homoiotransplantaten bei der Tympanoplastik
1. Auflage Berlin, Walter de Gruyter und Co

CONTZEN, H. (1968) Der derzeitige Stand der Gewebevereinigung durch klebende Autopolymerisate
Mels. Med. Mitt. 47, 7 - 10

COOVER, H.W., JOYNER, F. B., SHEURER, N. H., WICKER, T. H. (1959) Chemistry and performance of cyano-acrylate adhesives
J. Soc. plast. Engl. 15, 413

DAMMANN, F. (1968) Gewebekleber in der Unfallchirurgie
Med. Mitt. (Mels.) Band 42, Heft 110, 75 - 78

DECHER, H. (1971) Die Acrylatpexie bei der Tympanoplastik
HNO 19, 239

DUTTON, J. (1959) Acrylic investment of intracranial aneurasms
Brit. med. J. 597, 2

EITEL, W. (1975) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendung von autologem und frischem, homologem Knorpeltransplantat im Mittelohr von Kaninchen
Med. Dissertation Universität Tübingen

ELPERN, B. S. and ELBROND, O. (1966) Restoration of ossicular continuity with methyl-methacrylate
Arch. Otolaryng. 84, 320

GERLACH, H. (1971) Die Verwendung von lyophilisierter Dura und Histoacrylkleber bei der Rekonstruktion der hinteren Gehörgangswand
Org. HNO, Band 19, Heft 7

GOTTLOB, R. und BLÜMEL, G. (1968) Gewebekleber in der Gefäßchirurgie
Med. Mitt. (Mels.) Band 42, Heft 110, 79 - 86

GRÜNINGER, G. (1977) Über den Einfluß von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußren Gehörganges und des Trommelfells beim Kaninchen
Med. Dissertation Universität Tübingen

GRZIWOK, R. (1978) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl bei Gehörknöchelchenoperationen
Med. Dissertation Universität Tübingen

HÄRING, R. (1968) Gewebekleber in der Thorax- und Bauchchirurgie
Med. Mitt. (Mels.) Band 42, Heft 110, 29 - 38

HÄRING, R. (1968) Klebstoff als Nahtersatz in der Chirurgie
Fortschr. Med. 86, 179

HARRIS, J. and GOODHILL, V. (1967) Functional viability of tragal cartilage autografts in tympanic surgery
Laryngoscope 77, 1197 - 1203

HEISS, W. H. (1968) Gewebeklebstoffe, Applikation, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten
Mels. Med. Mitt. 42, 11

KASTENBAUER, E. R. (1973) Zur Frage der Verwendbarkeit des Gewebeklebers Histoacryl bei rhinoplastischen Eingriffen
Z. Laryng. Rhinol. 52, 240 - 244

KASTENBAUER, E. R. (1972) Experimentelle Untersuchungen zur osteogenetischen Leistungsfähigkeit der Paukenhöhle und der Gehörknöchelchen nach ihrer orthotopen und heterotopen Transplantation
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen- und Kehlkopf-Heilk. 203, 70 - 80

KASTENBAUER, E. R. (1973) Die Umbauvorgänge in autogenen und allogenen Gehörknöchelchentransplantaten im Tierexperiment
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen- und Kehlkopfheilk. 203, 58 - 69

KASTENBAUER, E. R. (1973) Die Anwendung von Gewebekleber Histoacryl bei der Tympanoplastik im Tierexperiment
HNO 21, 214 - 216

LICK, R. F., BRÜCKNER, W., BECK, O. (1966) Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment Die frühen Phasen der Wundheilung Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 163

LICK, R. F., BRÜCKNER, W., BECK, O. (1966) Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment, Spätergebnisse Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 173

MATSUMOTO, T., PANI, P., HARDAWAY, R. (1967) N-alkyl-a-cyanoacrylate monomers in surgery Arch. Surg. 94, 154

McKELZIE, P. (1969) A trial of adhesives in reconstructiv middle-ear-surgery J. Laryng. 83, 1105 - 1109

MIEHLKE, A. (1968) Probleme bei der Naht der feinsten peripheren Nerven im Bereich der Oto-Laryngologie Med. Mitt. (Mels.) 42, 71 - 74

OSTERWALD, L. und SCHNIEDER, E. A. (1970) Die Anwendung von Gewebekleber in der Mittelohrchirurgie des Ohres HNO-Arzt, 18, 115

PFALTZ, R. (1970) Technik des Duraverschlusses mit 2-Cyano-Butylacrylat bei Rhino-liquorrhoe oder Otoliquorrhoe Arch. klin. exp. Ohr-Nasen-Kehlkopf-Heilkunde, Band 196, Heft 2

PFALTZ, C. R. und MEYER, R. (1966) Zur Verwendung von Knorpeltransplantaten in der Ohrchirurgie
Pract. Oto-rhino-laryng. 27, 369
Ref. Zbl. HNO-Heilk. 91, 427

PFALTZ, R. (1969) Anwendung lyophilisierter Dura und Histoacryl bei Liquorfisteln im HNO-Bereich
Med. Mitt. (Mels.) Band 43, Heft 112, 99 - 102

PFALTZ, C. R. and PIFFKO, P. (1968) Substitution of the stapedial arch by frees cartilage grafts
Arch. Otolaryng. (Chicago) 87, 29 - 33

PLESTER, D. (1970) Fortschritte in der Mittelchirurgie in den letzten 10 Jahren
HNO 18, 33 - 40

PLESTER, D. (1960) Skin and Mucous Membrane Grafts in Middle Ear Surgery
Arch. Otolaryng. 72, 718 - 721

ROLLE, J. (1968) Über die Verwendung von Klebstoffen in der Medizin
Die Schwester 7, 44 - 45

RUPP, H. (1978) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendung von autologem Knorpeltransplantat mit Hilfe des Gewebeklebers Histoacryl im Mittelohr von Kaninchen
Med. Dissertation Universität Tübingen

SAGER, W. PLAGE, J., PFALTZ, R. (1972) Über den Abbau von verschiedenen biologischen Wundklebern und lyophilisierter Dura im Tierversuch Z. Laryng. Rhinol. 51, 118 - 125

SANDRITTER, W. (1975) Akute Entzündungen und Riesenzellen Lehrbuch der Histopathologie, 28 Schattauer, Stuttgart, New-York

SANDRITTER, W. (1975) Granulationsgewebe und Fremdkörpergranulom Lehrbuch für Histopathologie 201 Schattauer, Stuttgart, New-York

SCHNIEDER, E. A. (1972) Experiences with Tissue Adhesives in Middle Ear Operations Oto-Rhino-Laryng. 34, 227 - 239

SIMONS, E. (1968) Gewebekleber in der Urologie Med. Mitt. (Mels.(Bd. 42, Heft 110

STEINBACH, E. (1972) Autologe Knorpeltransplantate im Mittelohr Z. Laryng. Rhinol. 51, 361 - 365

SURJÁN, L. und BODI, S. (1971) Die Verwendung von Gewebeklebern bei Tympanoplastiken Org. HNO Bd. 19, Heft 7, 201 - 202

UTECH, H. (1961) Über die Verwendung von Knorpelgewebe bei der Tympanoplastik und Stapeschir. HNO (Berlin) 9, 232

UTECH, H. (1960) Bessere Endhörergebnisse bei der Tympanoplastik durch Veränderungen der Operationstechnik
Z. Laryng.-Rhinol. 39, 367

VESTERHAUGE and SORENSEN, H. (1973) The histological effect of an adhesive in the middle ear
Acta Otolaryng. 76, 431 - 437

VYSLONZIL, E. (1969) Über die Verwendungsmöglichkeit von Klebern bei der Rekonstruktion der unterbrochenen Gehörknöchelchenkette
Kunststoffe in der Chirurgie
(Wiener med. Akademie)

WATTSON, D. R. and MAGUDA, T. A. (1965) Southern med. J. (Birmingham)
58, 844

WINDHELM, von K. (1968) Anwendung von Klebstoffen in der Lungenchirurgie
Med. Mitt. (Mels.) Bd. 42, Heft 110
39 - 48

WOODWARD, S. C., HERRMANN, J. B., CAMERON, J. L. BRANDES, G., PULASKI, E. J. and LEONARD, F. (1965) Histotoxity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat
Ann. Surg. 162, 113

WOODWARD, S. C. and LEONARD, F. (1964) Histotoxity of cyanoacrylate tissue adhesive
Fed. Proc. 23, 495

WULLSTEIN, H. (1952) Funktionelle Operation im Mittelohr mit Hilfe des freien Spaltlappen-transplantates
Arch. Ohr-Nasen-Kehlkopf-Heilkunde 161, 422

WULLSTEIN, H. (1953) Die Tympanoplastik als gehörver-bessernde Operation bei Otitis media chronica und ihre Resultate.
Proceedings des V. int. Kongr. Oto-rhino-laryng. (Amsterdam) 104
Zitat nach Plester

ZÖLLNER, F. (1954) Die Schalleitungsplastiken
Acta Oto-laryng. 44, 370 - 384

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn
Prof. Dr. E. Steinbach für die Überlassung des Themas,
die Betreuung der Arbeit und das Referat bedanken.

L E B E N S L A U F

Am 6. März 1950 wurde ich, Friedrich S C H M E T Z E R, als Sohn des Ingenieurs Friedrich Schmetzer und dessen Ehefrau Emma, geb. Schöller in Ulm/Donau geboren.

Von 1957 - 1961 besuchte ich die Grundschule in Waiblingen. Von 1961 - 1969 das Gymnasium ebenfalls in Waiblingen, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1969 - 1971 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen und begann im Oktober 1971 nach meiner Entlassung mit dem Medizinstudium an der Universität Tübingen.

Vorphysikum im März 1973.
Physikum im März 1974.

Seit April 1977 studierte ich zusätzlich Zahnmedizin, ebenfalls an der Universität Tübingen.
Am 27. April 1978 Staatsexamen Medizin.
Am 15. August 1980 Staatsexamen Zahnmedizin.

Seit dem 1. Mai 1978 bin ich wissenschaftlicher Angestellter in der Abteilung für Kiefer-und Gesichtschirurgie am Zentrum für Zahn-,Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen.

Im April 1983 erhielt ich die Anerkennung zum Arzt für Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie.